



Vincent Navarro *

Épilepsie partielle : la chirurgie, possible traitement curatif et axe de recherche majeur

Cas clinique

20 ans d'enfer

M^{me} F., âgée de 43 ans, est adressée pour la prise en charge d'une épilepsie partielle pharmacorésistante. Elle n'a pas d'antécédent familial d'épilepsie. Elle est née à terme de façon eutocique. Plusieurs crises fébriles sont survenues entre l'âge de 2 et 5 ans. Certaines de ces crises ont duré plus de 30 minutes. Par la suite, elle a eu un développement normal. À l'âge de 14 ans, elle rapporte des crises d'angoisse, au cours desquelles elle ressentait une pression rétrosternale ainsi qu'une peur inexplicable. Elle a bénéficié d'une psychothérapie, qu'elle a interrompue après 1 an faute d'efficacité. À l'âge de 18 ans, après une nuit blanche, elle a

eu une crise d'épilepsie généralisée, suivie 1 mois plus tard, sans raison évidente, d'un épisode similaire. Un traitement antiépileptique (phénobarbital) a alors été instauré. La patiente décrit par la suite des sensations différentes d'une dizaine de secondes : elle ressent une impression d'étrangeté, accompagnée d'une sensation épigastrique ascendante, d'une peur, d'une impression de déjà-vu, et d'une tachycardie. Parfois, ces sensations s'accompagnent dans un deuxième temps d'une perte de contact. Son entourage décrit que ses yeux sont dans le vague, qu'elle a des automatismes à type de mâchonnement, et des mouvements d'émission de la main gauche. Au décours,

chez cette patiente droitrière, un trouble du langage est noté durant quelques minutes. Les crises persistent actuellement, avec une fréquence d'une crise partielle complexe par semaine, en dépit de l'essai de la quasi-totalité des médicaments antiépileptiques disponibles. Elle prend une association de trois médicaments antiépileptiques, à pleine dose. Compte tenu de son épilepsie, la patiente ne conduit pas. Elle ne travaille pas, car elle est gênée par des troubles permanents de la mémoire. Un bilan réalisé en ville 2 ans auparavant avait comporté un électroencéphalogramme (EEG) standard ainsi qu'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale qui avaient été jugés normaux. •

Décryptage : ce que révèle l'interrogatoire

L'histoire de cette patiente est très évocatrice d'une épilepsie partielle dont le foyer se situe à la face interne du lobe temporal, et plus particulièrement au niveau de l'hippocampe. L'antécédent

de crises fébriles, dont certaines prolongées, dans la petite enfance évoque de plus la constitution d'une sclérose hippocampique. L'histoire naturelle de cette épilepsie est également évocatrice d'une épilepsie de la face interne du lobe temporal : une agression cérébrale dans la petite enfance (les crises fébriles), suivie d'une période silencieuse, puis de l'apparition des premières crises afebriles (il s'agissait de crises partielles simples végétatives et émotionnelles, considérées à tort comme des attaques de panique). Généralement, il faut attendre quelques années

* Unité d'épilepsie, hôpital de La Pitié-Salpêtrière, AP-HP ; équipe cortex et épilepsie, Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (Inserm UMR S975 - CNRS UMR 7225 - UMPC), 75013 Paris, France. vincent.navarro@psl.aphp.fr

supplémentaires pour que les premières crises secondairement généralisées évoquent enfin le diagnostic d'épilepsie. Il existe de plus une pharmacorésistance avérée dans ce syndrome. Malgré une polythérapie antiépileptique, les patients continuent à avoir des crises partielles simples fréquentes, qui peuvent s'enrichir d'autres symptômes évoquant un début hippocampique (comme des phénomènes dysmnésiques, ou végétatifs). Ces crises peuvent parfois diffuser à tout un lobe temporal et entraîner une perte de contact (par définition, on parle alors de crise partielle complexe). Les automatismes à type de mâchonnement et de déglutition ainsi que les automatismes moteurs unilatéraux sont également très évocateurs d'une implication temporale. Enfin, l'existence d'un trouble du langage postcritique chez une patiente droitrière évoque un début temporal gauche. Ainsi, par les seules données de l'interrogatoire, nous pouvons évoquer une épilepsie partielle temporale interne, en lien avec une probable sclérose hippocampique gauche.

Cette lésion nécessite des coupes IRM spéciales afin d'être mieux mise en évidence. Le protocole « épilepsie » recommandé pour la réalisation d'une IRM cérébrale comporte des coupes perpendiculaires au grand axe de l'hippocampe, dans des séquences pondérées en T1, T2 et FLAIR. En contrôlant l'IRM cérébrale selon cette modalité, nous avons en effet pu constater que l'hippocampe gauche était de taille réduite, dans la séquence pondérée T1, et qu'il apparaissait en hypersignal dans la séquence pondérée FLAIR.

L'EEG de scalp n'étudie que le cortex superficiel. Il n'est donc pas rare que dans cette épilepsie, qui débute dans une structure profonde, aucune anomalie épileptique ne soit détectée lors d'un enregistrement standard de veille. Nous avons réalisé un « EEG de sieste, après une privation partielle de sommeil ». Dès l'apparition d'un stade 2 de sommeil, des pointes épileptiques intercritiques sont apparues dans la région temporale gauche.

Un traitement chirurgical est indiqué

Cette patiente est candidate à un traitement chirurgical, car elle a une pharmacorésistance avérée et que c'est dans ce type d'épilepsie que les résultats de la chirurgie sont les meilleurs. Avant de lui proposer une intervention, il faut s'assurer de l'origine des crises et vérifier que l'exérèse corticale n'entraînera pas de séquelles neurologiques. Pour répondre à la première question, le principal examen est l'enregistrement continu 24 heures sur 24 de l'EEG couplé à la vidéo. Les patients sont enregistrés plusieurs jours, et jusqu'à plusieurs semaines, afin de recueillir plusieurs crises. La patiente a signalé deux auras (crises partielles simples végétatives), sans modification décelable sur l'EEG. Elle a par la suite eu trois crises stéréotypées au cours desquelles elle a perdu le contact. Ces crises ont débuté par un aplatissement des activités dans la région temporale gauche suivi d'une activité rythmique thêta de même topographie, sur laquelle s'est greffée secondairement une décharge de pointes.

Chez cette patiente, compte tenu de l'identification d'une lésion sur l'IRM et de la concordance avec l'histoire clinique, d'autres examens ne sont pas utiles pour préciser davantage le foyer épileptogène.

Pour vérifier l'innocuité de l'exérèse corticale, des tests neuropsychologiques ont été réalisés. Ces derniers ont montré des troubles de la mémoire verbale, évocateurs d'un dysfonctionnement de l'hippocampe situé dans l'hémisphère dominant pour le langage. En revanche, la patiente n'avait pas de trouble de la mémoire spatiale, montrant que l'hippocampe controlatéral était fonctionnel.

Un geste chirurgical a été proposé à la patiente après lui avoir expliqué que l'intervention neurochirurgicale visait à supprimer les crises, mais qu'elle ne restaurerait pas la mémoire verbale déficitaire. Une exérèse de l'amygdale et de l'hippocampe gauche, associée à une résection du pôle temporal, a été réalisée par un neurochirurgien expérimenté dans ce type d'intervention. Depuis l'intervention, la patiente n'a eu aucune récurrence de crise, y compris d'aura, avec un recul de plus de 6 ans après l'intervention. Son traitement antiépileptique a pu être progressivement simplifié : elle ne prend à présent qu'un seul médicament antiépileptique à faible dose. La patiente est très heureuse, est autorisée à conduire, mais regrette que l'intervention n'ait pas eu lieu 20 ans plus tôt.

Chirurgie de l'épilepsie : état des lieux

La chirurgie de l'épilepsie concerne tout patient ayant une épilepsie partielle pharmacorésistante, dès lors qu'elle est invalidante.¹ Les candidats peuvent être aussi bien des adultes que des enfants.

Un bilan préchirurgical adapté à chaque patient doit :
 – d'une part identifier le plus précisément possible la région corticale, d'où partent les crises, en s'aidant de faisceaux d'arguments : séméiologie clinique et électroencéphalographique des crises, imagerie cérébrale structurale et parfois fonctionnelle (la tomographie par émission de positons au 18fluoro-désoxyglucose et la tomographie d'émission monophotonique, utilisant un traceur de perfusion cérébrale marquée au technétium 99m) ;
 – d'autre part, s'assurer que la résection du foyer épileptogène ne va pas entraîner de troubles neurologiques ou cognitifs, en s'aidant d'une évaluation neuropsychologique et parfois d'imageries cérébrales fonctionnelles. Il est important d'envisager rapidement cette stratégie thérapeutique chez des patients dont l'épilepsie s'avère pharmacorésistante, et de les adresser dans des centres spécialisés. Les résultats de la chirurgie diffèrent selon l'origine lobaire du foyer épileptique et selon l'existence d'une lésion visible sur l'IRM cérébrale.^{2,3} Dans l'épilepsie temporale interne associée à une sclérose hippocampique, les résultats sont les meilleurs : une guérison complète, sans aucune récurrence de crise, y compris des crises partielles simples, est obtenue dans plus de 60 % des cas. Dans les épilepsies extratemporales,

une guérison est obtenue en moyenne dans 50 % des cas (en cas de lésion associée) ou 32 % (sans lésion). Les patients non guéris voient leur épilepsie s'améliorer nettement.

Une évaluation multidisciplinaire du rapport entre les bénéfices et les risques doit être présentée au patient. Le plus souvent, quand un foyer a pu être identifié et que les tests neuropsychologiques ne prédisent pas de déficit, les résultats de la chirurgie de l'épilepsie sont excellents.

La chirurgie de l'épilepsie offre à certains patients ayant une épilepsie partielle invalidante la possibilité d'une guérison complète de leurs crises. Cette chirurgie ne se fait qu'au terme d'un bilan souvent long, complexe, impliquant des examens très variés, parfois invasifs, qui nécessitent des plateaux techniques de haut niveau et une approche multidisciplinaire.

Perspectives neuroscientifiques

Les travaux de recherche associés à l'exploration préchirurgicale, à l'étude des tissus postopératoires ou aux conséquences du traitement chirurgical sur la cognition et les émotions sont actuellement un des axes majeurs permettant de progresser dans la physiopathologie et la prise en charge des épilepsies partielles. Ces progrès peuvent à terme fournir des indices pour améliorer significativement les outils diagnostiques, anticiper au mieux les risques postopératoires et permettre d'identifier des agents antiépileptiques parfaitement ciblés et adaptés aux mécanismes des crises.

Aider les patients à anticiper la survenue de leur crise ?

L'exploration EEG par des électrodes intracérébrales lors du bilan préchirurgical est parfois nécessaire, quand le bilan non invasif n'a pas pu délimiter précisément le foyer épileptogène. C'est le cas par exemple d'une épilepsie dont les différents examens sont en faveur d'un début temporal, mais l'IRM cérébrale ne montre aucune lésion. Lorsque l'hypothèse concernant la région à explorer est bonne et que le ou les lobes cérébraux suspects sont suffisamment étudiés, l'EEG intracérébral arrive souvent à préciser la région corticale à réséquer. L'EEG intracérébral s'avère également être une fenêtre d'étude du fonctionnement normal et anormal du cerveau. De nombreux travaux ont porté sur la physiopathologie de l'émergence des crises. L'étude par des méthodes mathématiques des signaux EEG intracérébraux a cherché à identifier des périodes « précritiques », afin d'aider les patients à anticiper la survenue de leur crise.⁴ Plus récemment, des rythmes très rapides (à plus de 250 Hz) se sont avérés être de très bons marqueurs du foyer épileptogène, bien meilleurs que le foyer de pointes intercritiques.⁵ Une avancée technologique vient également d'avoir lieu. Il est possible d'insérer des faisceaux de microélectrodes dans le cortex cérébral. Ces microélectrodes de 40 µm de diamètre peuvent mesurer l'activité d'un bien plus petit nombre de neurones, comparé à celui

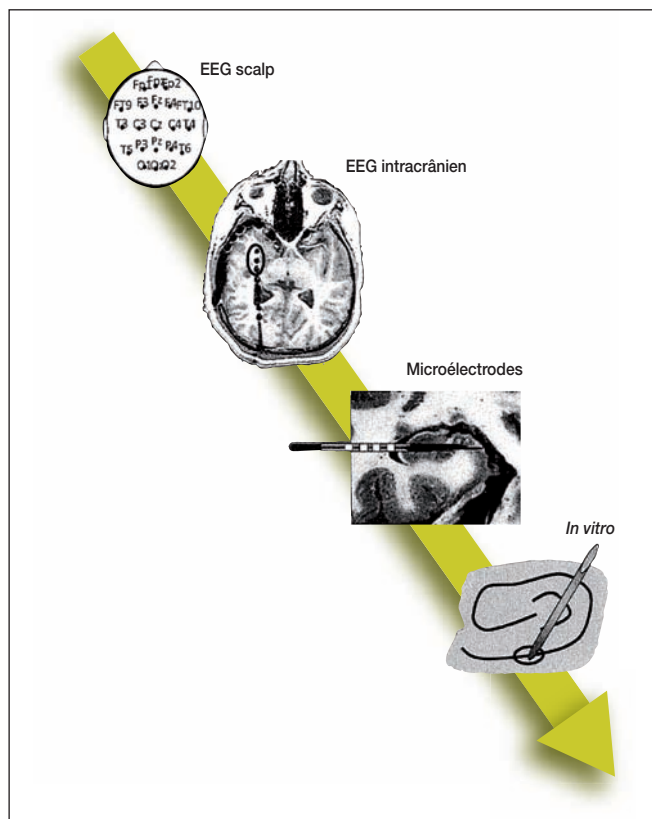


FIGURE Intérêt d'une approche à de multiples niveaux afin de mieux appréhender la physiopathologie de l'émergence des crises partielles. Un même patient peut bénéficier d'un électroencéphalogramme (EEG) de scalp, puis d'un EEG intracérébral dans le cadre du bilan préchirurgical d'une épilepsie partielle pharmacorésistante. Cette exploration peut comporter l'insertion de faisceaux de microélectrodes dans le cadre d'une recherche biomédicale. Si un traitement chirurgical est proposé au patient, une étude *in vitro* du tissu réséqué par le neurochirurgien peut être conduite.

mesuré par les électrodes intracérébrales classiques. Il est même possible de suivre l'activité, le potentiel d'action d'un seul neurone au cours du temps chez des patients éveillés. Les résultats encore préliminaires sont prometteurs. Il est désormais possible de suivre l'activité des cellules pyramidales (les principaux neurones excitateurs) et des interneurons (les principaux neurones inhibiteurs) au cours du temps et de voir si avant l'émergence d'une crise, l'une ou l'autre de ces populations change sa fréquence de décharge. Le domaine des neurosciences cognitives profite également de la technologie des microélectrodes. Il s'avère à présent possible d'étudier l'effet de telle ou telle stimulation (visuelle, auditive...) sur la décharge d'un neurone unique.

D'autres cibles pour les médicaments antiépileptiques

Un autre domaine de recherche a également pu se développer grâce à la chirurgie de l'épilepsie. L'étude électrophysiologique des tissus humains corticaux, retirés lors de la chirurgie d'une

épilepsie, a révélé des informations très précieuses concernant la physiopathologie des crises partielles. Ces données n'avaient pas pu être identifiées en étudiant des modèles animaux d'épilepsie. Un tissu postopératoire peut être maintenu durant plus de 12 heures dans une chambre d'enregistrement avec des électrodes extra- et intracellulaires.⁶ Un des résultats les plus frappants est le fait que certains neurones épileptiques répondent de façon paradoxale à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) : ce neurotransmetteur, habituellement inhibiteur chez l'adulte, peut devenir excitateur, compte tenu d'un trouble de l'homéostasie du chlore chez les patients épileptiques.⁷ Ces résultats ouvrent des perspectives thérapeutiques nouvelles : les médicaments anti-épileptiques ne doivent plus nécessairement renforcer la signalisation GABAergique (comme le font les benzodiazépines ou les barbituriques), mais avoir d'autres cibles plus originales, déterminées grâce à un effort de recherche soutenu et collaboratif entre épileptologues et chercheurs en neurosciences. •

V. Navarro bénéficie d'un contrat interface Inserm pour hospitalier.
V. Navarro déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (colloques) pour les entreprises UCB et Sanofi ; et avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par UCB.

SUMMARY Partial epilepsy: the surgery, a possible curative treatment and a major research axis

A typical case of a patient with a partial epilepsy is presented, emphasizing the delay before a correct diagnosis and the initially normal standard tests. We show how a careful analysis of seizure semiology permitted a precise identification of the focal zone within the mesial temporal lobe. This patient experienced prolonged, repeated febrile seizures in infancy suggesting the epilepsy was linked with a hippocampal sclerosis. Surgical intervention is usually effective in such cases, when MRI scans reveal a temporal lobe lesion and seizure morphology has been captured on long term video-EEG recordings. Presurgical evaluations are described, which must be made rapidly for patients with partial epilepsies resistant to two antiepileptic drugs. Numerous axes of research have been developed around presurgical evaluations and we show how they improve our understanding of the pathophysiology of partial seizures.

RÉSUMÉ Épilepsie partielle : la chirurgie, possible traitement curatif et axe de recherche majeur

L'histoire typique d'une patiente ayant une épilepsie partielle est ici présentée, soulignant le retard avec lequel le diagnostic a été porté et la normalité initiale des examens standard. Une analyse fine de la sémiologie des crises permet, le plus souvent, d'établir un diagnostic topographique précis, en l'occurrence, chez cette patiente, la face interne du lobe temporal. L'analyse de ses antécédents a de plus suggéré l'existence d'une lésion, la sclérose de l'hippocampe. Les modalités du bilan préchirurgical sont détaillées ; ce bilan doit être rapidement entrepris dès lors qu'un patient a une épilepsie partielle résistant à deux traitements antiépileptiques bien conduits. Il est montré qu'en cas de lésion cérébrale opérable, qui a pu être associée aux crises du patient lors d'une exploration EEG-vidéo de longue durée, la chirurgie de l'épilepsie permet le plus souvent de guérir définitivement les patients. De nombreux axes de recherche se sont développés autour du bilan préchirurgical, qui participent à la meilleure compréhension de la physiopathologie des crises partielles.

RÉFÉRENCES

1. Navarro V, Clemenceau S, Habert MO, et al. Chirurgie de l'épilepsie : quand y penser ? quels sont les bons résultats ? Presse Méd 2011;40:293-300.
2. Société de neurochirurgie de langue française. Les traitements chirurgicaux de l'épilepsie. Neurochirurgie 2008;54:117-502.
3. Devaux B, Chassoux F, Guenet M, et al. La chirurgie de l'épilepsie en France. Neurochirurgie 2008;54:453-65.
4. Navarro V, Martinerie J, Le Van Quyen M, et al. Seizure anticipation in human neocortical partial epilepsy. Brain 2002;125:640-55.
5. Crepon B, Navarro V, Hasboun D, et al. Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. Brain 2010;133:33-45.
6. Cohen I, Navarro V, Clemenceau S, Baulac M, Miles R. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. Science 2002;298:1418-21.
7. Huberfeld G, Wittner L, Clemenceau S, et al. Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. J Neurosci 2007;27:9866-73.

Vous recherchez un **auteur** en particulier ?
Ne perdez plus de temps...

Utilisez **DOC DOC**,
le moteur de recherche de
La Revue du Praticien



**DOC
DOC!**
LA REVUE DU PRATICIEN

Rendez-vous sur : larevuedupraticien.fr/docdoc